

11244



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

2  
29.

**DETECCION DE HIPOPERFUSION CEREBRAL EN  
PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA  
MEDIANTE SPECT: ESTUDIO PILOTO.**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. SERGIO RAFAEL ARROYO BORREGO**



Asesor de tesis:  
DR. FRANCISCO JAVIER JIMENEZ BALDERAS

MEXICO, D. F.

268023 FEBRERO DE 1998

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

**Detección de Hipoperfusión Cerebral en Pacientes con Esclerosis  
Sistémica Mediante SPECT: Estudio Piloto**

Tesis de posgrado presentada por:

**Dr. Sergio Rafael Arroyo Borrego**

Investigadores colaboradores:

**Dr. Francisco Javier Jiménez Balderas\***

**Dr. Adolfo Camargo Coronel\***

**Dr. Antonio Fraga Mouret\***

**Dra. Diana Menez Díaz\*\***

**Dr. Alfredo Campaña Parra\***

\*Departamento de Reumatología

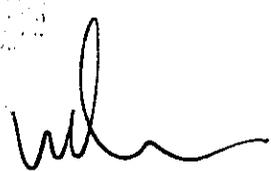
\*\*Departamento de Medicina Nuclear

**Hospital de Especialidades C.M.N. SXXI**

---

Departamento de Reumatología  
Hospital de Especialidades C.M.N. SXXI  
Av. Cuauhtemoc 330

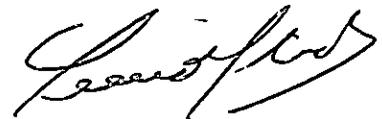
HOSP. DE ESPECIALIDADES  
DEL C.M.N. SXXI



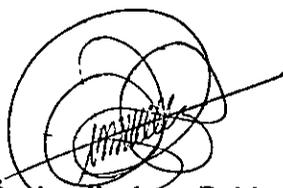
**Dr. Niels Wachter Rodarte**  
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica  
Hospital de Especialidades C.M.N. SXXI



**Dr. Antonio Fraga Mouret**  
Profesor Titular del Curso y Jefe del Departamento de  
Reumatología  
Hospital de Especialidades C.M.N. SXXI



**Dr. Francisco Medina Rodríguez**  
Profesor Adjunto del Curso  
Reumatología  
Hospital de Especialidades C.M.N. SXXI



**Dr. Javier Jiménez Balderas**  
Asesor de Tesis  
Medico del Departamento de Reumatología  
Hospital de Especialidades C.M.N. SXXI

**A mi esposa Ivonne y a mi hijo Sergio: A ellos Todo**

**A mis padres**

**A Dios**

**A mis maestros**

**A todos aquellos que creyeron y me apoyaron**

**Gracias**

## Indice

I. Resumen .....	1
II. Antecedentes .....	3
III. Materiales y Métodos .....	5
IV. Resultados .....	6
V. Tablas .....	8
VI. Discusión .....	10
VII. Conclusión .....	12
VIII. Bibliografía .....	13

## I. RESUMEN

**Antecedentes:** La Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) es una enfermedad que se caracteriza especialmente por una fibrosis secundaria a una vasculopatía de pequeños vasos en diferentes órganos especialmente la piel, corazón, pulmones, riñones e intestino. En el estudio del sistema nervioso central (SNC) de estos pacientes no se ha descrito si existe una vasculopatía similar en él y únicamente se reportan casos clínicos de ESP con crisis convulsivas y enfermedad vascular cerebral secundarias en su mayoría a uremia.

**Objetivo:** Determinar la existencia de defectos de perfusión cerebral mediante SPECT en pacientes con ESP sin uremia y/o hipertensión arterial y correlacionar los hallazgos con déficit cognitivo y depresión.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un SPECT cerebral, el cuestionario de Hamilton y el Mini Mental State Examination (MMSE) a 5 pacientes consecutivos del sexo femenino con diagnóstico de ESP, con una media de edad de  $42.2 \pm 19.8$  años (rango de 26 a 74 años) y con una media de duración de la enfermedad de  $9.6 \pm 9.3$  años (rango de 2 a 25 años).

**Resultados:** Todos los pacientes tuvieron la forma difusa de la enfermedad sin Raynaud al momento del estudio. El tratamiento en 4 pacientes incluyó D-Penicilamina de 300 a 600 mg/día, Prednisona a dosis de 5 hasta 10 mg/día en 2 y 2 recibieron Pentoxifilina. El SPECT reportó hipoperfusión frontal y temporal en los 5 pacientes e hiperperfusión en corteza temporal y parietal del lado contralateral en 4, sin relación a la edad o tiempo de evolución de la ESP. Tanto el cuestionario de Hamilton como el MMSE resultaron dentro de límites normales.

**Conclusión:** La ESP cursa con hipoperfusión cerebral difusa en la corteza frontal y temporal con zonas de hiperperfusión cortical temporal y parietal sin asociación con un déficit cognitivo o depresión.

## ABSTRACT

**Background:** Systemic Sclerosis (SScl) is a disease characterized by a fibrotic process secondary to a small vessel vasculopathy on different organs specially the skin, heart, lung and gastrointestinal tract. The study of the Central Nervous System (CNS) of these patients has not described a similar process, limited only to case reports related most of them to seizures and cerebrovascular disease related to uremia.

**Objective:** To determine brain perfusion defects in patients with Systemic Sclerosis by SPECT examination without uremia or hypertension and the relation with cognitive deficits or depression.

**Methods:** A brain SPECT, the Hamilton questionnaire and the Mini Mental State Examination (MMSE) were practiced to 5 consecutive female patients with the diagnosis of SScl with a mean age of 42.2 years  $\pm$  19.8 years (range 26-74) and a mean duration time of the disease of 9.6 years  $\pm$  9.3 years (range (2-25)).

**Results:** All patients presented the diffuse form of the disease without Raynaud at the time of the study and the treatment on 4 of the 5 patients consisted on D-penicilamine 300-600 mg/day, on 2 of them Prednisone 5-10 mg/day and Pentoxifiline on 2. The SPECT studies showed hypoperfusion on all 5 patients with predominance on the frontal and temporal cortex and hyperperfusion on 4 of them on the contralateral side of the defect, without any relation to age or disease duration. The Hamilton questionnaire and the MMSE were on normal limits on all 5 patients.

**Conclusion:** SScl presents with hypoperfusion more evident at the frontal and temporal cortex, and hyperperfusion on the temporal and parietal cortex with no alterations on the Hamilton or MMSE questionnaires.

## II. ANTECEDENTES

La Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP) es una enfermedad del tejido conectivo que se cataloga dentro de las enfermedades autoinmunes. Se caracteriza por tener inicialmente una vasculopatía de pequeños vasos que engruesa su pared y que se acompaña de obstrucción de diversos grados así como dilataciones telangiectoides que llevan a la fibrosis predominantemente de la piel, pulmones, corazón, riñones y el tracto gastrointestinal<sup>1</sup>. La fibrosis tisular es debida al depósito excesivo de colagena principalmente de tipo I, III, V y VI, fibronectina y glicosaminoglicanos por los fibroblastos activados. El cuadro clínico se caracteriza por fibrosis y engrosamiento de la piel en 2 formas, la difusa y la limitada con diferentes patrones de afección y extensión de órganos. Dentro de esta enfermedad se reconocen otros subgrupos no englobados dentro de la clasificación de la ACR pero que forman parte del espectro como es el Síndrome de CREST, el cual incluye el depósito de calcio en tejidos blandos, ó calcinosis (C), el Fenómeno de Raynaud (R), el cual es un vasoespasmo secundario a una exposición al frío o estrés que lleva a la fibrosis de los pequeños vasos de los dedos, alteraciones esofágicas (E), esclerodactilia (S) y telangiectasias (T)<sup>2</sup>.

Dentro de las manifestaciones de la ESP a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) están las relacionadas con el daño secundario a uremia por afección renal ocasionando crisis convulsivas, casos asociados a vasculitis e infartos cerebrales, dislalia y disartrias transitorias, neuropatía del trigémino, daño a nivel del sistema nervioso periférico así como síntomas depresivos en el 50% de los casos<sup>3</sup>.

En lo que toca a la perfusión sanguínea en pacientes con ESP, ésta se ha estudiado a nivel cardíaco mediante el empleo de un gamagrama con talio con y sin inducción del fenómeno de Raynaud encontrando cambios significativos difusos, reversibles y con poca o nula traducción clínica<sup>4,5,6</sup>.

En el riñón la ESP produce principalmente el engrosamiento de la pared vascular, de tal severidad que puede llegar a desencadenar una insuficiencia renal aguda, denominada crisis renal, manifestación que puede ser mortal<sup>7</sup>. Dicho engrosamiento al igual que en la piel puede llevar a un fenómeno de Raynaud, el cual se ha denominado Raynaud renal, que fue demostrado por Cannon y colaboradores<sup>8,9</sup> al estimular dicho fenómeno mediante la inmersión de las manos en agua fría, demostrando la disminución de la perfusión principalmente a nivel cortical. Estas alteraciones no han correlacionado con la clínica así como tampoco han sido de utilidad como predictores de la evolución de la afección renal<sup>10,11</sup>.

Al ser pocos los casos de afección de SNC y ESP, la observación personal de una mujer de 35 años que desarrolló un fenómeno de Raynaud severo el cual se acompañó de un estado de confusión mental que revirtió 6 semanas después de un intenso tratamiento con vasodilatadores periféricos, nos hizo interesarnos en investigar si ésta enfermedad pudiera cursar con un déficit de perfusión cerebral similar al reportado en la ESP en otros órganos.

### III. MATERIALES Y MÉTODOS

Previo firma de una hoja de consentimiento informado, se estudiaron a 5 pacientes del sexo femenino consecutivos de la consulta externa del departamento de Reumatología que reunieron los criterios de la ACR para ESP<sup>12</sup>. Se revisaron los expedientes clínicos de las 5 pacientes tomando de ahí los datos sobre el tiempo de inicio de la enfermedad, fecha de diagnóstico, reportes de espirometría, tratamiento, datos sobre la función renal, hepática y la serología si esta fue practicada, así como los antecedentes de importancia.

A cada uno de los pacientes se le realizó un SPECT (single photon emission computed tomography) cerebral con <sup>99m</sup>Tc-ECD, siendo éste un estudio de valoración de la perfusión cerebral mediante la observación en una escala de colores que varía según la captación intracelular del radiofarmaco, tomándose como significativo un cambio del 8 al 11% con respecto al lado contralateral y definiendo hipoperfusión como la disminución en la captación del mismo. Este método se realiza mediante la inyección intravenosa del fármaco con la posterior lectura del mismo. Los estudios de la utilización de este método son variados, reportándose diversos grados de sensibilidad y especificidad, dependiendo de la enfermedad estudiada<sup>13</sup>, por ejemplo en la detección de focos epileptógenos tiene reportado más de 90% de especificidad<sup>14</sup>. Para fines del análisis de los resultados, se dividió la imagen cerebral en 7 áreas, el cerebelo, tálamo, núcleos basales, y cortezas temporal, parietal, frontal y occipital.

Momentos antes de la realización del estudio de SPECT, a todas las pacientes se les aplicó el cuestionario de depresión de Hamilton<sup>15</sup> y el Mini Mental State Examination<sup>16</sup> (MMSE) para valorar que en el momento del mismo no existiera algún proceso depresivo o alteración en las funciones mentales superiores.

#### IV. RESULTADOS

Los datos demográficos de los pacientes estudiados se anotan en la tabla 1. Los 5 pacientes fueron del sexo femenino y sus edades variaron de 25 a 74 años con una media de 42.2 años  $\pm$  19.8 años. La evolución de la ESP varió de 2 a 25 años con una media de 9.2 años  $\pm$  9.3 y el tiempo de diagnóstico de 0 a 4 años con media de 2.2  $\pm$  1.7 años entre el diagnóstico y el inicio de los síntomas.

Todas las pacientes presentaron fenómeno de Raynaud al inicio de la enfermedad, variando en severidad. Todas tuvieron esclerodermia difusa que afectaba la piel del cuello, cara, tronco y extremidades. La paciente de mayor edad, además de la ESP, padecía hipotiroidismo subclínico en tratamiento sustitutivo con levotiroxina oral. Ninguna de las pacientes presentó insuficiencia renal o hipertensión arterial sistémica.

El tratamiento medico varió en cada una de ellas, 4 de las 5 pacientes recibieron D-penicilamina (3-5) a dosis de 300 a 600 mg/día a excepción de la paciente numero 2, las pacientes 2 y 5 recibieron Prednisona a dosis de 5 a 10 mg/día, y Pentoxifilina a dosis de 800 y 1200 mg/día las pacientes 2 y 5 respectivamente (tabla 1). Solo a una de las pacientes, la numero 2, se le determinaron los anticuerpos anti-Sci-70, los cuales fueron positivos a títulos elevados.

Las pacientes 2 y la 5 presentaron Factor Reumatoide positivo, el resto no lo tenían determinado. Las pruebas de función respiratoria fueron anormales en 4 de las 5 pacientes, en las pacientes 1 y 3 con patrón restrictivo leve, la paciente 4 con un patrón obstructivo grave, y la paciente 5 con un patrón obstructivo leve. Ninguna paciente fumaba y las pruebas de función renal y hepática se encontraron dentro de límites normales.

Se realizaron los 5 estudios de SPECT sin complicaciones, reportando alteraciones en la perfusión cerebral en las 5 pacientes. Los principales defectos de perfusión se presentaron en las regiones de la corteza frontal y temporal, de predominio en el lado izquierdo, con defectos irregulares bilaterales en algunos casos. La paciente que menos defectos perfusorios presentó fue la numero 1, solo con hipoperfusión izquierda en las áreas corticales frontal y temporal. Las pacientes 3 y 4 presentaron alteraciones en todas las regiones cerebrales con hipoperfusión bilateral y ambas con datos sugestivos de infartos subcorticales la 3 y pequeños múltiples la 4.

Un hallazgo importante fue el aumento de la perfusión cerebral en las pacientes 2, 3, 4 y 5 principalmente en las regiones de la corteza temporal y parietal en el lado contralateral al hipoperfundido o en la región medial (tabla 2).

No se encontró relación entre las alteraciones de la perfusión cerebral y el tiempo de evolución de la enfermedad o la edad de las pacientes. En Las 5 pacientes el cuestionario de Hamilton para depresión y el MMSE no detectaron datos en relación a déficit cognitivo ni depresión.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los 5 pacientes con ESP

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5
Edad	25 años	41 AÑOS	45 AÑOS	74 AÑOS	26 AÑOS
Sexo	FEMENINO	FEMENINO	FEMENINO	FEMENINO	FEMENINO
Tiempo desde el inicio de la Enfermedad	25 AÑOS	4 AÑOS	5 AÑOS	12 AÑOS	2 AÑOS
Tiempo desde el diagnóstico	21 AÑOS	3 AÑOS	3 AÑOS	8 AÑOS	2 AÑOS
Raynaud	+	+	+	+	+
Anti-Sci-70	ND	+	ND	ND	ND
Pentoxifilina	NO	SÍ (400 mg TID)	NO	SÍ (400 mg BID)	NO
D-Penicilamina	SÍ (300 mg/DÍA)	NO	SÍ (300 mg BID)	SÍ (300 mg/DÍA)	SÍ (300 mg BID)
Prednisona	NO	SÍ (10 mg/DÍA)	NO	NO	SÍ (5 mg/DÍA)

ND= No disponible, BID= 2 veces al día, TID= 3 veces al día.

Tabla 2. Resultado del SPECT de los 5 pacientes por regiones cerebrales

	CEREBELO	TALAMO	NB	CORTEZA FRONTAL	CORTEZA TEMPORAL	CORTEZA PARIETAL	CORTEZA OCCIPITAL
PACIENTE 1	NORMAL	NORMAL	NORMAL	↓ IZQ.	↓ IZQ.	NORMAL	NORMAL
PACIENTE 2	NORMAL	NORMAL	↓ DER.	IZQ. IRREG.	↑ IZQ.	↓ IRREG.	AUMENTADA
PACIENTE 3	↓ DER.	↓ IZQ.	↓ BILAT.	↓ IZQ.	↓ IZQ.	↑ DER. ↓ IZQ.	INFARTO SUBCORT. DER.
PACIENTE 4	↓ SIMET.	↓ SIMET.	↓ DER.	↓ IRREG. BILAT.	↑ MED. IZQ. ↓ DER.	↓ BILAT. IRREG.	↓ BILAT.
PACIENTE 5	↓ IZQ.	↓ BILAT.	↓ DER. ↑ IZQ.	IRREG. BILAT.	↑ MED.	NORMAL	NORMAL

NB = Núcleos basales, ↑ = Aumentado, ↓ = Disminuido, BILAT. = Bilateral, MED. = Medial, IRREG. = Irregular, IZQ. = Izquierdo, DER. = Derecho.

## VI. DISCUSIÓN

Tomando en cuenta la naturaleza sistémica del padecimiento se pensó que este proceso de vaculopatía y fibrosis también involucrara al cerebro, región que no había sido estudiada previamente en este respecto.

La realización de este estudio, el SPECT cerebral, demostró que existe una hipoperfusión cerebral y que ésta es más acentuada a nivel de la corteza frontal y temporal y esto no había sido demostrado. Es de notar que estas alteraciones perfusorias no presentan traducción clínica y que no afectan el estado de ánimo o las funciones mentales superiores, valoradas con los cuestionarios utilizados en este estudio.

No es posible establecer la naturaleza y las consecuencias de estas alteraciones y su causa pudiera estar en relación ya sea a un fenómeno de vasoespasmo como el Raynaud o a alteraciones estructurales vasculares. Estas alteraciones son similares a las que ya fueron reportados en relación al corazón y al riñón detectados por angiografía o gamagrafía y que tampoco demuestran traducción clínica.

En este estudio no se encontró relación entre las alteraciones perfusorias, la edad, la evolución de la enfermedad o el tratamiento recibido, y sí fue relevante el hallazgo de infartos en 2 de las pacientes sin alguna condición concomitante que los explique. Así también estas anomalías encontradas en pacientes con ESP son similares a las descritas ya en pacientes con Enfermedad de Takayasu, Lupus Eritematoso Sistémico y otras vasculopatías<sup>1</sup>.

Ya que ninguna de las pacientes presentó Fenómeno de Raynaud al momento del SPECT, podemos proponer que el proceso que lleva a la hipoperfusión cerebral sea un cambio secundario a alteraciones vasculares por engrosamiento, oclusión

y/o fibrosis en las áreas hipoperfundidas y probablemente a estructuras telangiectoides en las áreas hiperperfundidas. En los estudios de patología no han sido reportados estos cambios ni buscados de forma intencionada<sup>17</sup>.

El hecho de que no se hubieran detectado cambios cognitivos y depresión en nuestros pacientes con la metodología empleada nos asegura que estos cambios vasculares detectados por SPECT no son secundarios a la depresión, variable que puede mostrar alteraciones en el estudio.

No obstante que no hubieron cambios neurológicos clínicos en nuestros pacientes, las anomalías vasculares encontradas pudieron indicar que los pacientes con ESP sufren de algún grado de deterioro neurológico de instalación lenta que permite suponer una adaptación de este estado de insuficiencia vascular cerebral. En la ESP se ha descrito un grupo de 130 pacientes con un 18% de lesiones neurológicas centrales<sup>19</sup>.

Llama la atención que en un grupo pequeño de pacientes, todos tuvieron alguna alteración de la perfusión cerebral. Será necesario un estudio con un mayor número de pacientes y estudios neuropsiquiátricos y/o neuropsicológicos más precisos, sensibles y específicos para encontrar la verdadera utilidad del SPECT en el daño reportado.

## **VII. CONCLUSIÓN**

En conclusión nuestro estudio muestra que la ESP cursa con hipoperfusión cerebral predominantemente en la corteza frontal y temporal e hiperperfusión en las áreas de la corteza temporal y parietal en el lado contralateral al hipoperfundido sin alteraciones cognitivas ni depresión asociada. Son necesarios estudios prospectivos y controlados con una mayor población para demostrar el significado de tales anomalías.

### VIII. Bibliografia

1. Seibold J: Scleroderma. In *Kelley Textbook of Rheumatology*, Philadelphia, Saunders company, 1998, pp 1113-1143
2. Thomas A, Medsger JR: Classification and prognosis in systemic sclerosis. In Clements PJ, Furst (eds): *Systemic Sclerosis*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, pp 51-64
3. Roca RP, Wigley FM: Psychological aspects in systemic sclerosis. In Clements PJ, Furst (eds): *Systemic Sclerosis*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996, pp 501-511
4. Alexander EL, et al. Reversible cold induced abnormalities in myocardial perfusion and function in Systemic Sclerosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 661-668
5. Follansbee WP, et al. Cold-induced thallium perfusion abnormalities in diffuse scleroderma and Raynaud's disease: Response to Diltiazem therapy. *Arthritis Rheum* 1987; 30(suppl 4): S117
6. Gustafsson R, et al. Cold-induced reversible myocardial ischemia in systemic sclerosis. *Lancet* 1989; (aug 26): 475-479
7. Kahaleh MB, et al. Progressive systemic sclerosis: Kidney involment. *Clin Rheum Dis* 1979; 5: 167-184
8. Cannon PJ, et al. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine* 1974; 53: 1-46
9. Urai L, et al. Renal function in scleroderma. *Br Med J* 1958; 2: 1264-1266
10. Stone RA, et al. Juxtaglomerular hyperplasia and hyperreninemia in progressive systemic sclerosis complicated by acute renal failure. *Am J Med* 1974; 56: 119-123

11. Kovalchic MT, et al. The kidney in progressive systemic sclerosis: A prospective study. *Ann Intern Med* 1978; 89: 881-887
12. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary Criteria for classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590
13. Courtney J. Sensitivity, specificity and positive predictive value of technetium 99m-HMPAO SPECT in discriminating Alzheimer's disease from other dementias. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10: 15-21
14. Markand ON, et al. SPECT and Epilepsy. *J Neuroimaging* 1995; 1:S23-33
15. Bech p, et al. Mini-compendium of rating scales for states of anxiety depression mania schizophrenia with corresponding DSM-III syndromes. *Acta Psychiatr Scand* Suppl 1986; 326: 326-337
16. Van Osen R, et al. Late-life depressive disorders in the community.I. The relationship between MMSE score and depression in subjects with and without psychiatric history. *Br J Psychiatry* 1995; 66: 311-315
17. D'angelo W, Fries J, et al. Pathologic Observations in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Am J Med* 1969; 46:428-440
18. García P, et al. Normalization of cognitive and functional assessment instruments for dementia (NARCODEM) (1): objectives, content and population. *Neurologia* 1997; 12: 61-68
19. Gordon RM and Silverstein A. *Arch Neurol* 1970; 22: 126